

Choroba Huntingtona — obecny stan wiedzy

Huntington's disease — up-to-date knowledge

Andrzej Szczudlik¹, Monika Rudzińska¹, Daniel Zielonka²

¹Klinika Neurologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

²Katedra Medycyny Społecznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Słowa kluczowe: choroba Huntingtona, płasawica

Key words: Huntington's disease, chorea

Płasawica Huntingtona (HD, *Huntington's disease*) jest genetycznie uwarunkowaną chorobą zwyrodnieniową ośrodkowego układu nerwowego, dziedziczną autosomalnie dominującą, której początek przypada zwykle na 5.–7. dekadę życia, a przebieg jest stopniowo postępujący. Choroba charakteryzuje się triadą objawów: ruchami mimowolnymi, zaburzeniami funkcji poznawczych i zachowania oraz zaburzeniami emocji. Występowanie HD ocenia się na 5–10 na 100 000 populacji ogólnej.

Gen *IT-15* warunkujący pojawienie się objawów choroby jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 4. Mutacja w obrębie genu w eksonie pierwszym polega na ekspansji (zwiększeniu liczby) tripletów nukleotydowych CAG; jest to mutacja dynamiczna. U osób zdrowych liczba tripletów nie przekracza 36. Uważa się, że osoby mające od 37 do 39 powtórzeń są zagrożone chorobą, a osoby mające 39 i więcej powtórzeń zachorują, jeśli dożyją odpowiedniego wieku. Chociaż wiek zachorowania koreluje z liczbą powtórzeń, to obecnie już wiadomo, że jest on również uwarunkowany innymi czynnikami, na przykład zmiennością genetyczną podjednostki NR2A receptora glutaminowego (GRIN2A) i koaktywatora transkrypcyjnego CA150 (TCERG1) i z tego powodu przewidywanie wieku zachorowania na podstawie liczby powtórzeń CAG jest nieuprawnione [1].

Patofizjologia choroby jest słabo poznana, a wysiłki badawcze w tym zakresie koncentrują się głównie na określeniu, w jaki sposób zmutowany gen wpływa na zaburzenie funkcji komórek układu nerwowego i na wytworzenie się specyficznego dla HD obrazu klinicznego. Pierwotnie uważano, że patologiczny produkt genu *IT-15*, czyli białko huntingtyna, może niekorzystnie wpływać na funkcjonowanie komórek nerwowych i ich obumieranie. Jakkolwiek wiadomo, że HD jest chorobą agregacyjną, w której zmutowana huntingtyna tworzy agregaty w komórkach, które wiążą również inne białka, nie wykazano skuteczności zastosowanego leczenia przeciwegregacyjnego za pomocą riluzolu [2].

Początek choroby jest zwykle niezauważalny. Pierwsze jej objawy, które najczęściej nie budzą niepokoju chorego i jego otoczenia, można ujawnić w dokładnym badaniu już około 5 lat przed dokonaniem ostatecznego rozpoznania. Najczęściej objawami tymi są: spadek masy ciała mimo prawidłowej diety, niewielkie zaburzenia psychiczne i zaburzenia osobowości, niewielkie deficyty ruchowe i zanik jądra ogoniastego w neuroobrazowaniu. Choroba stopniowo postępuje, doprowadzając do śmierci w ciągu 10–25 lat. Bezpośrednia przyczyna śmierci to najczęściej zachłystowe za-

palenie płuc, powikłania zakrzepowo-zatorowe, samobójstwo lub następstwa upadku.

Szybkość progresji choroby zależy od wielu czynników. Na wolniejszą progresję wskazują: późny początek choroby, większa masa ciała pacjenta i brak depresji na początku zachorowania, jak również mniejszy deficyt intelektualny, wykazany w badaniu neuropsychologicznym. Szybsza progresja choroby jest obserwowana w postaci o wczesnym początku oraz u mężczyzn, którzy odziedziczyli zmutowany gen po ojcu.

Najbardziej typowe dla HD są uogólnione ruchy płasawicze o różnym nasileniu. W wielu przypadkach ruchy płasawicze są zogniskowane (bardziej nasilone) na twarzy, tułowi, kończynach górnych lub dolnych. W tym ostatnim przypadku powodują typowe, „taneczne” zaburzenia chodu. Ruchy płasawicze mogą również obejmować mięśnie gardła oraz krtani i powodować zaburzenia artykulacji i połykania. Niektórzy chorzy starają się ukryć występujące ruchy mimowolne, „nakładając” na nie dowolną aktywność ruchową. Są to tak zwane parakinezie. Charakterystycznym objawem opisanym w HD jest nieumiejętność utrzymania wysuniętego z ust języka oraz utrzymania stałego nasilenia uścisku ręki (tzw. objaw dojarki). Z czasem trwania choroby dołączają się inne objawy pozapiramidowe (mioklonie, wokalizacje przypominające tiki wokalne, spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, ruchy dystoniczne i zaburzenia postawy) i objawy piramidowe (klonus, spastyczność mięśni, objaw Babińskiego). Utrwalone nieprawidłowe pozycje dystoniczne powodują przykurcze mięśni i uszkodzenia skóry. W zaawansowanych okresach choroby ruchy płasawicze zanikają, a chorzy stają się sztywni i spowolniali, często mają dystonię (karku, tułowia, kończyn), występują zaburzenia równowagi i koordynacji oraz upadki. Występują również zaburzenia rytmu mowy i hipofonia, mowa staje się niezrozumiała [3].

W ostatnich latach zwraca się coraz większą uwagę na zaburzenia ruchów gałek ocznych w HD. Udokumentowano, że wydłużenie latencji dowolnych sakad jest jednym z najwcześniejszych objawów choroby. Występują również zaburzenia ciągłego ruchu gałek ocznych, który jest często zaburzony przez „wtrącane” sakady. Charakterystyczne dla choroby są również zaburzenia oczopląsu optokinetycznego, początkowo zwykle pionowego, a następnie również poziomego.

Różnicowanie HD z innymi chorobami może przebiegać na poziomie objawowym, głównie w odniesieniu do płasawicy, lub etiologicznym. Różnicowanie płasawicy z innymi ruchami mimowolnymi (hiperkinezami) zwykle nie sprawia większych problemów. Ruch płasawiczy, ze względu na brak rytmiczności i powtarzalności, różni się wyraźnie od drżenia, różnych form dystonii, tików i mioklonii. Dynamika ruchu płasawiczego jest zwykle większa niż dystonii, ale wyraźnie mniejsza niż tików i mioklonii. Niekiedy, przy szybkich ruchach dystonicznych, może się pojawić wątpliwość diagnostyczna, czy nie jest to płasawica. Powtarzalność ruchu dystonicznego i towarzyszące mu wzmożone napięcie mięśniowe są cennymi wskazówkami diagnostycznymi w tym przypadku.

Wielu autorów uważa obecnie, że balizm i atetoza, w których fenomenologia ruchu jest zbliżona do płasawicy, są jej specyficznymi formami. Balizm to rzadko występujący gwałtowny ruch mimowolny o dużej amplitudzie, nieregularny i bez wyraźnego wzorca ruchowego, dotyczący głównie części proksymalnych kończyn. Najczęstszą formą balizmu jest hemibalizm, w którym obszerne, „rzutowe” ruchy są widoczne w jednostronnych kończynach. Znacznie rzadziej ruchy mogą dotyczyć tylko jednej kończyny, obu kończyn dolnych lub obejmować obie strony ciała. Atetozą nazywa się powolne ruchy dystalnych części kończy, najczęściej górnych. Obraz ruchu w atetozie jest podobny do dystonii o lokalizacji dystalnej. Obecnie termin ten jest coraz rzadziej używany.

Płasawica jest wynikiem dysfunkcji lub uszkodzenia powodującego zmniejszoną aktywność jądra niskowzgórzowego, a zwiększoną części wewnętrznego gałki bladej. Jej przyczyną może być wiele różnych genetycznie uwarunkowanych chorób lub zaburzeń metabolicznych. Sporadycznie występujące płasawice są najczęściej spowodowane lekami, zaburzeniami immunologicznymi, infekcjami, chorobami naczyniowymi mózgu lub zaburzeniami hormonalnymi, na przykład nadczynnością tarczycy lub ciążą. Częstość różnych etiologii płasawicy zmienia się z wiekiem. W wieku dziecięcym ujawnia się płasawica mała, choroba Lesch-Nyhana, zwyrodnienie układu nerwowego związane z kinazą pantotenową, natomiast w wieku dorosłym częściej występują płasawice naczyniopochodne, płasawice spowodowane czynnikami metabolicznymi lub polekowe.

Płasawica u dorosłych może być objawem wielu różnych chorób. W etiologicznej klasyfikacji płasawic w wieku dorosłym wyróżnia się: płasawice wrodzone (neurodegeneracyjna, neurometaboliczna) i płasawice nabyte, spowodowane czynnikami infekcyjnymi i immunologicznymi, metabolicznymi, naczyniowymi, toksycznymi i polekowymi oraz płasawice pourazowe. Do płasawic genetycznie uwarunkowanych, występujących w wieku dorosłym, zalicza się nie tylko HD i łagodną płasawicę rodzinną, ale także neuroakantocytozę, zanik jądra zębatego, jądra czerwienne, gałki bladej i jądra niskowzgórzowego (DRPLA, *dentato-rubro-pallido-luysian atrophy*) lub chorobę Wilsona. Terminem „neuroakantocytoza” określa się obecnie trzy różne choroby, czyli choreoakantocytozę, zespół McLeoda i abetalipoproteinemię.

Płasawica naczyniopochodna w ostrej fazie udaru mózgu występuje u zaledwie 1% chorych jako następstwo niedokrwienia lub krwotoku w zakresie jąder podkorowych i ma tendencję do samoistnej remisji. Płasawica naczyniopochodna występuje także u 2% chorych z toczniem rumieniowym, dotycząc częściej kobiet, szczególnie w wcześniejszym początku zachorowania. W wieku dorosłym często zdarzają się również płasawice spowodowane zaburzeniami hormonalnymi i metabolicznymi. Przykładem może być płasawica ciężarnych (*chorea gravidarum*) pojawiająca się najczęściej w 2.–3. trymestrze ciąży i ustępująca po porodzie. Występuje częściej u kobiet, które chorowały na płasawicę małą (aż 60% chorych z płasawicą ciężarnych podaje występowanie płasawicy małej w wywiadzie). Połowiczą, uogólnioną lub napadowo występującą płasawicę obserwuje się u 2% chorych z niedoczynnością przytarczyc [4].

Mimo szeroko zakrojonych poszukiwań leków o działaniu neuroprotektynym, nie udało się dotychczas zidentyfikować substancji o takim działaniu w HD. Ostatnio w piśmiennictwie pojawiły się sugestie o neuroprotektynym działaniu koenzymu Q₁₀, ale wynikają one z badań z udziałem małych grup pacjentów. Najpoważniejszym problemem w terapii genowej, która wydaje się najbardziej obiecującym działaniem terapeutycznym w HD, jest znalezienie sposobu dostarczenia leku do komórki nerwowej. Dotychczas stworzone cząsteczki leku genetycznego są na tyle duże, że problemem staje się „upakowanie” ich do wektorów, takich jak wirusy czy liposomy. Na modelach mysich stosuje się wstrzyknięcia bezpośrednio do mózgu.

Obecnie dostępne jest jedynie leczenie objawowe choroby. Jednym z głównych objawów HD są ruchy mimowolne. Pierwszymi lekami stosowanymi do zwalczania ruchów mimowolnych były konwencjonalne leki przeciwpsychotyczne: haloperidol, flufenazyna, tiapryd, pimozyd i sulpiryd. Najwięcej danych dotyczy haloperidolu. Stosowano go w dawkach rosnących od 2 do 80 mg, dochodząc stopniowo do poziomu hamującego ruchy płasawicze. W jednym badaniu wykazano jego skuteczność równą skuteczności tetrabenazyny przy mniejszej liczbie działań niepożądanych. W podsumowaniu tej grupy leków należy podkreślić, że są one bardzo skuteczne w niewielkich dawkach, w większych jednak powodują działania niepożądane, takie jak dyskinezy, zaburzenia ruchów gałek ocznych i mowy, a przede wszystkim zaburzenia zdolności poznawczych [5].

W objawowym leczeniu płasawicy mogą być również stosowane leki wypłukujące dopaminę. Skuteczność tetrabenazyny w zwalczaniu ruchów płasawicznych potwierdzono w wielu badaniach z udziałem niewielkich grup pacjentów. Niestety, podawanie tego leku wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: sedacja, bezsenność, depresja, zaburzenia lękowe, parkinsonizm, dysfagia, akatyza oraz sporadycznie złośliwy zespół po-neuroleptyczny [5].

Znacznie mniej objawów niepożądanych powodują atypowe leki przeciwpsychotyczne. Najbardziej wszechstronnym i skutecznym lekiem w tej grupie wydaje się olanzapina. Już przy dawce 5 mg zostają ograniczone zaburzenia zachowania, a przy dawce 30 mg hamowane są ruchy mimowolne, niezgrabność rąk i języka, poprawia się chód. Opisano jednak przypadki późnych dyskinez i drgawek. Risperidon jest skuteczny w zwalczaniu ruchów mimowolnych w nieco mniejszym stopniu niż olanzapina. Opisano również skuteczność kwetiapiny, zotepiny i ziprazidonu [5].

Do innych leków, które w nielicznych przypadkach z powodzeniem stosowano w leczeniu płasawicy, można zaliczyć: lewetiracetam, apomorfina, lewodopę w dawce 1000 mg/d., pramipeksol i amantadyna.

Wyzwaniem terapeutycznym w HD są również objawy psychiatryczne. Mimo braku badań pozwalających na formułowanie zaleceń zgodnych z zasadami EBM, depresję, która jest częstym i jednym z pierwszych objawów HD, należy leczyć lekami przeciwdepresyjnymi. Skuteczność w leczeniu objawów psychotycznych w HD wykazano jedynie w przypadku risperidonu, znacznie słabsze są dowody na skuteczność haloperidolu i olanzapiny. Otepienie stanowi

bardzo istotną składową obrazu klinicznego HD, ale inhibitory cholinesterazy nie są skuteczne w jej leczeniu [5].

Dystrybucją informacji na temat aktualnych wytycznych leczenia HD zajmą się w niedalekiej przyszłości tak zwane centra doskonałości powstałe z obecnych w Europie ośrodków Europejskiej Sieci Choroby Huntingtona (EHDN, *European Huntington's Disease Network*). Jest to organizacja skupiająca lekarzy, naukowców i pacjentów zainteresowanych badaniami nad chorobą Huntingtona i innymi chorobami neurologicznymi, których dziedziczenie warunkowane jest mutacją dynamiczną. Celem organizacji jest dokładne poznanie przebiegu klinicznego HD, wykrycie jej etiopatogenezy i możliwości leczenia przyczynowego, a także poprawa jakości życia pacjentów za pomocą terapii objawowej.

Europejska Sieć Choroby Huntingtona prowadzi wiele projektów badawczych, w tym obserwacyjny projekt badawczy „REGISTRY” dla pacjentów z HD i osób z grupy ryzyka. Adresy ośrodków EHDN w Polsce, ich opisy i informacje na temat osób w nich pracujących znajdują się

na stronie internetowej: <https://www.euro-hd.net/html/network/locations/poland>.

Piśmiennictwo

1. Andresen J.M., Gayán J., Cherny S.S. i wsp. Replication of twelve association studies for Huntington's disease residual age of onset in large Venezuelan kindreds. *J. Med. Genet.* 2007; 44: 44–50.
2. Landwehrmeyer G.B., Dubois B., de Yébenes J.G. i wsp. European Huntington's Disease Initiative Study Group. Riluzole in Huntington's disease: a 3-year, randomized controlled study. *Ann. Neurol.* 2007; 62: 262–272.
3. Marshall F. Clinical features and treatment of Huntington's disease. W: Watts R., Koller W. (red.). *Movement disorders, neurologic principles and practice*. McGraw-Hill, New York 2000: 589–596.
4. Ross R. Chorea and Huntington's disease. W: Wolters E., Van Laar T., Berendes H. (red.). *Parkinsonism and related disorders*. University Press, Amsterdam 2007; 393–401.
5. Bonelli R.M., Wenning G.K. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12: 2701–2720.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Szczudlik
Klinika Neurologii, *Collegium Medicum*
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
ul. Botaniczna 3, 31–503 Kraków
tel.: 0 12 421 39 79, 424 86 60, faks: 0 12 421 39 76, 424 86 26
e-mail: szczudlik@neuro.cm-uj.krakow.pl